

**FR 2 540 871 - A1**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à utiliser que pour les commandes de reproduction)

**2 540 871**

(21) N° d'enregistrement national :

**83 02475**

(51) Int Cl<sup>3</sup> : C 07 D 243/04; A 61 K 31/55.

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 16 février 1983.

(71) Demandeur(s) : Société dite : LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE. — FR.

(30) Priorité

(72) Inventeur(s) : Michel Bayssat, Gérard Ferrand et Jean-Claude Depin.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 33 du 17 août 1984.

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

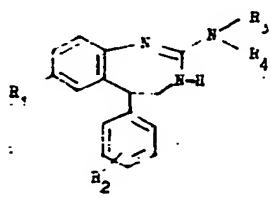
(74) Mandataire(s) : L'Air liquide.

(54) Amino-2 phényl-5 benzodiazépines-1,3; procédé de préparation et médicaments les contenant.

(57) La présente invention concerne des amino-2 phényl-5 benzodiazépines-1,3 représentées par la formule :

roatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupe alcoyle.

Application de ces composés comme médicaments antidépresseurs.

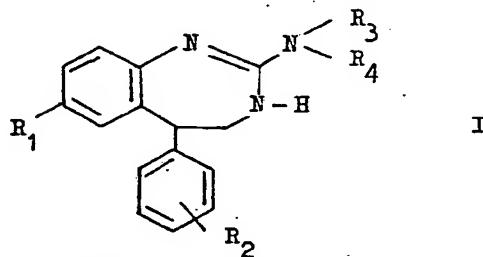


dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle ou alcoxy, R<sub>2</sub> pouvant occuper l'une quelconque des positions possibles sur le noyau aromatique; R<sub>3</sub> est l'hydrogène ou un radical alcoyle et alors R<sub>4</sub> est l'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, arylalcoyle, hétéroarylalcoyle, dialcoylaminoéthyle, dialcoylaminopropyle, (éthyl-1 pyrrolidino-2) méthyle, dialcoylamino, alcoxycarbonyle ou cyano ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant de 5 à 7 chainons, contenant éventuellement un autre hété-

La présente invention concerne de nouvelles amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépines-1,3, un procédé permettant de les préparer et leur application dans le domaine thérapeutique.

H.R. RODRIGUEZ et Coll. ont décrit l'amino-2 diméthoxy-7,8 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 (J. Org. Chem. 33, 670, (1968)). Quelques autres amino-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépines-1,3 non substituées en position-5 ont déjà été décrites dans les brevets américains 3.780.023 et 3.780.024 comme agents antihypertenseurs et dépresseurs du système nerveux central. Enfin des anilino-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépines-1,3 sont décrites dans le brevet américain 3.849.400 et des anilino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépines-1,3 ont été présentées comme agents diurétiques dans la demande de brevet d'invention n° 82.13.605, au nom de la déposante.

Les composés de la présente invention sont représentés par 15 la formule générale I :



20

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle ou alcoxy, R<sub>2</sub> pouvant occuper l'une quelconque des positions possibles sur le noyau aromatique. R<sub>3</sub> est l'hydrogène ou un 25 radical alcoyle et alors R<sub>4</sub> est l'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, arylalcoyle, hétéroarylalcoyle, dialcoylaminoéthyle, dialcoylaminopropyle, (éthyl-1 pyrrolidino-2) méthyle, dialcoylamino, alcoxycarbonyle ou cyano ; ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant de 5 à 7 chainons, contenant 30 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupe alcoyle. Lorsque R<sub>4</sub> est le groupe cyano R<sub>3</sub> ne peut être que l'hydrogène. Les termes alcoyle ou alcoxy désignent des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 4 atomes de carbone. Le terme 35 cycloalcoyle est limité à des cycles contenant de 4 à 7 atomes de carbone. Par arylalcoyle ou hétéroarylalcoyle on entend un groupe de formule II.

Ar-alk-

II

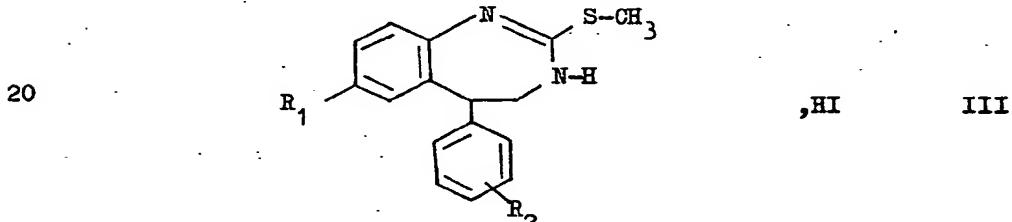
dans laquelle Ar est un noyau benzénique éventuellement mono ou poly-

substitué par un halogène, un groupe alcoyle, alcoxy, nitro ou amino. Ar peut aussi être le groupe pyridyl-2, pyridyl-3, pyridyl-4 ou furyl-2 ; alk- représente le groupe méthylène ou une chaîne éthylène éventuellement substituée par un groupe hydroxy.

5 Les composés de formule I pour lesquels R<sub>3</sub> est l'hydrogène et R<sub>4</sub> est l'hydrogène ou un radical alcoxycarbonyle constituent une classe de composés particulièrement intéressante.

Les sels pharmaceutiquement acceptables font partie intégrante de l'invention. Ce peuvent être des sels préparés soit à partir d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, soit à partir d'acides organiques comme l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide acétique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide oxalique, l'acide méthanesulfonique.

15 Les composés de l'invention, à l'exclusion de ceux pour les-  
quels R<sub>4</sub> représente un groupe alcoxycarbonyle ou cyano sont obtenus  
par condensation des dérivés de formule générale III



avec une amine de formule générale IV



Dans les formules III et IV,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  ont les significations données précédemment.

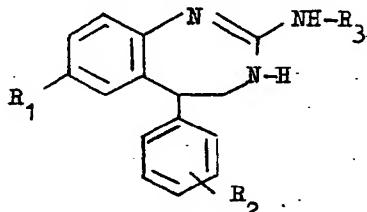
La réaction s'effectue dans un solvant inerte, à des températures comprises entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé. Les solvants ayant donné les meilleurs résultats sont les alcanols et les nitriles de bas poids moléculaire et le N, N-diméthylformamide. L'utilisation de l'acétonitrile s'est révélée particulièrement avantageuse. Le temps de réaction, fonction de la température utilisée, peut varier de 1 h à 60 h.

La préparation des composés de formule III est décrite dans la demande de brevet français 82.10.466.

Les composés de l'invention pour lesquels R<sub>4</sub> représente le groupe alcoxycarbonyle, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ayant les significations données

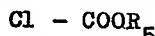
3

précédemment s'obtiennent en condensant une amino-2 phényl-5 benzo-diazépine-1,3 de formule générale V.



V

avec un chloroformiate d'alcoyle de formule VI

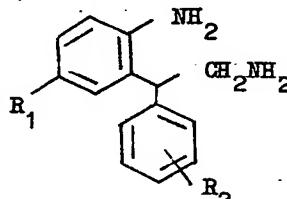


VI

dans laquelle R<sub>5</sub> est un groupe alcoyle. La réaction s'effectue en présence d'une base telle que la soude diluée, la potasse diluée ou un carbonate alcalin.

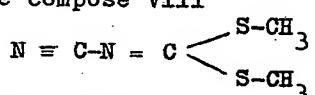
Les composés de l'invention pour lesquels  $R_4$  est le groupe cyano et  $R_3$  est l'hydrogène (formule X) s'obtiennent selon la suite de réactions ci-dessous, dans lesquelles  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations données précédemment :

- une diamine de formule VII dont la préparation est décrite dans la demande de brevet précédemment citée



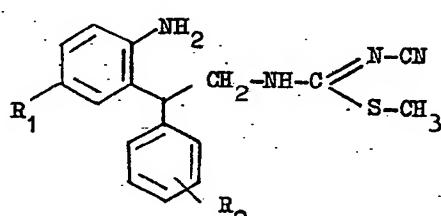
vii

est condensée avec le composé VII



VIII

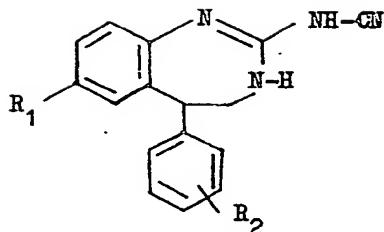
pour donner l'intermédiaire IX



TX

- IX est cyclisé en X par chauffage dans un solvant de haut point d'ébullition.

4



5

Les composés de l'invention représentés par la formule I exercent une action sur le système nerveux central, ce qui les rend utiles en médecine humaine dans le traitement des états dépressifs et des troubles psychiques. Cette activité modificatrice de l'humeur peut être déterminée par des tests normalisés comme l'inhibition du ptosis à la réserpine.

On provoque le ptosis chez la souris SWISS par injection I.P. de 5 mg/kg de réserpine. Ce ptosis est côté selon B. RUBIN et Coll. [J. Pharmacol. Expt. Thérap. 120, 125 (1957)] 1 h 30 plus tard. Les composés sont donnés oralement, en même temps que l'injection de réserpine. Les doses efficaces 50 (DE 50) obtenues pour quelques produits de l'invention et celles obtenues pour une substance étalon comme l'amitriptyline [chlorhydrate de (diméthylamino-3 propylidène) dibenzo [a,d] cycloheptadiène-1,4] sont consignées dans le tableau I.

TABLEAU I

Produits	Ptosis à la réserpine DE 50 (mg/kg/P.O.)
AMITRIPTYLINE	10
Exemple 1	18
Exemple 3	10
Exemple 4	11
Exemple 8	3
Exemple 48	13

Les doses létales 50 (DL 50) déterminées par voie orale sur la souris SWISS sont données dans le tableau II.

TABLEAU II

Produits	DL 50 P.O. (mg/kg)
AMITRIPTYLINE	150
Exemple 1	600
Exemple 3	330
Exemple 4	1 200
Exemple 8	2 400
Exemple 48	> 3 200

La présente demande a également pour objet l'application des composés I à titre de médicaments, et notamment de médicaments anti-dépresseurs. Ces médicaments peuvent être administrés par voie orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés ou de gélules ou par 5 voie rectale sous forme de suppositoires. Le principe actif est associé à divers excipients pharmaceutiquement compatibles. Les posologies journalières peuvent varier de 10 à 200 mg selon la gravité de l'affection traitée.

On donne ci-dessous, à titre d'exemple non limitatif quelques 10 formulations pharmaceutiques :

- Composition d'un comprimé de 100 mg éventuellement enrobé :

• principe actif.....	5	mg
• lactose.....	41	mg
• amidon de blé.....	41	mg
15 • gélatine.....	2	mg
• acide alginique.....	5	mg
• talc.....	5	mg
• stéarate de magnésium.....	1	mg

- Composition d'une gélule :

• principe actif.....	10	mg
• lactose.....	32	mg
• amidon de blé.....	25	mg
• talc.....	2,5	mg
• stéarate de magnésium.....	0,5	mg

25 Il est donné ci-après des exemples illustrant l'invention à titre nullement limitatif.

Exemple 1.

Amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Un mélange de 95,6 g (241,2 m.moles) de iodhydrate de méthylthio-2 30 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 1250 cm<sup>3</sup> d'éthanol et de 970 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque à 34 % est porté à reflux. Toutes les 4 heures environ un barbottage d'ammoniac est effectué jusqu'à saturation du milieu réactionnel. La réaction est poursuivie jusqu'à cessation du dégagement de méthanethiol (environ 30 heures). Après refroidissement 35 un insoluble est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par 500 cm<sup>3</sup> d'eau puis alcalinisé très fortement par de la potasse en pastilles. Le mélange est agité pendant 1 heure avec 200 cm<sup>3</sup> d'éther. Le précipité d'amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 est filtré, lavé à l'eau et séché. Il est dissous dans de

l'éthanol et traité par 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 10 N. Le mélange est évaporé à sec et le chlorhydrate d'amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 obtenu purifié par recristallisation dans un mélange acétone-éthanol. Rdt : 42,3 g (64 %), F = 215-217°C.

5 I.R. (KBr) :  $\bar{\nu}$  (C = N<sup>+</sup>) : 1680 cm<sup>-1</sup>.

R.M.N. (D.M.S.O. d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ = 3,7-4,1 (massif complexe, 2H) ; 4,4-4,7 (massif complexe, 1H) ; 7,0-7,7 (multiplet, 9H).

Analyse centésimale C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub> M = 273,76

	C %	H %	Cl %	N %
10 Calculé	65,80	5,89	12,95	15,35
Trouvé	65,94	5,98	12,84	15,18

Les produits décrits dans les exemples 2 à 10 sont obtenus en opérant dans les conditions de l'exemple 1.

Exemple 2.

15 Amino-2 chloro-7 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de chloro-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 166-168°C (acétone-éthanol)

Analyse centésimale C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> M = 308,20

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	58,45	4,91	23,01	13,63
Trouvé	58,44	4,95	22,99	13,64

Exemple 3.

Amino-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3

25 chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 162-163°C (acétone-isopropanol)

Analyse centésimale C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub> M = 287,78

	C %	H %	Cl %	N %
30 Calculé	66,77	6,30	12,32	14,60
Trouvé	66,90	6,40	12,30	14,61

Exemple 4.

Amino-2 (chloro-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

35 Obtenu à partir de l'iodhydrate de (chloro-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 163-166°C (acétone-éthanol)

Analyse centésimale C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> M = 308,20

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	58,45	4,91	23,01	13,63

7

	C %	H %	Cl %	N %
Trouvé	58,60	4,93	22,90	13,61

Exemple 5.Amino-2 (méthoxy-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,  
hémi-oxalate

La base est préparée en opérant selon l'exemple 1 à partir de l'iodhydrate de (méthoxy-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. L'hémi-oxalate est obtenu par addition d'une solution d'un demi équivalent d'acide oxalique dans l'acétone à une solution de cette base dans l'acétone. F = 248-249°C (eau-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> M = 312,33

	C %	H %	N %
Calculé	65,37	5,81	13,46
Trouvé	65,06	6,03	13,29

Exemple 6.Amino-2 méthyl-7 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,  
chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de méthyl-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 159-161°C (isopropanol-éther diisopropylique).

Analyse centésimale C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub> M = 287,78

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,77	6,30	12,32	14,60
Trouvé	66,68	6,13	12,26	14,66

Exemple 7.Amino-2 (méthyl-3 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,  
chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de (méthyl-3 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 137-139°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub> M = 287,78

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,77	6,30	12,32	14,60
Trouvé	66,66	6,57	12,36	14,46

Exemple 8.Amino-2 méthyl-7 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3  
chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de méthyl-7 (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 F = 202-203°C (isopropanol-éther diisopropylique).

Analyse centésimale C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub> M = 301,81

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	67,66	6,68	11,75	13,93
Trouvé	67,65	6,55	11,74	13,99

5 Exemple 9.

Amino-2 chloro-7 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de chloro-7 (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 172-174°C (isopropanol-éther diisopropylique).

Analyse centésimale C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> M = 322,23

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	59,64	5,32	22,00	13,04
Trouvé	59,96	5,10	21,97	13,09

15 Exemple 10.

Amino-2 (méthyl-2 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu à partir de l'iodhydrate de (méthyl-2 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 243-244°C (isopropanol).

20 Analyse centésimale C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub> M = 287,78

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,77	6,30	12,32	14,60
Trouvé	66,89	6,36	12,33	14,43

Exemple 11.

25 Diméthylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, oxalate

En opérant comme dans l'exemple 1 à partir de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 et de la diméthylamine on obtient la diméthylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. L'oxalate est obtenu par addition d'un équivalent d'acide oxalique à une solution acétonique de la base. F = 196-198°C (acétone-méthanol).

Analyse centésimale C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> M = 355,38

	C %	H %	N %
Calculé	64,21	5,93	11,82
Trouvé	63,91	6,17	11,79

Exemple 12.

Méthylamino-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Un mélange de 16,4 g d'iodhydrate de (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2

dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol et de 20cm<sup>3</sup> d'une solution éthanolique à 33 % de méthylamine est porté à reflux. Toutes les trois heures on rajoute 100 cm<sup>3</sup> de solution éthanolique de méthylamine et ce, jusqu'à cessation du dégagement de méthane-thiol (environ 12 heures). Le milieu réactionnel est alors concentré à sec. Le résidu est repris par de l'eau et le mélange rendu fortement alcalin par addition de potasse en pastilles puis extrait deux fois au chlorure de méthylène. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium. Le chlorure de méthylène est éliminé, et au résidu dissous dans l'éthanol on ajoute 8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 10 N. Après évaporation à sec, le chlorhydrate de méthylamino-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 est recristallisé dans un mélange isopropanol-éther diisopropylique. F = 210-211°C. Rdt : 9,9 g (79 %).

15 Analyse centésimale C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub> M = 301,81.

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	67,66	6,68	11,75	13,93
Trouvé	67,63	6,88	11,67	13,82

Exemple 13.

20 Méthylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, oxalate

En opérant comme dans l'exemple 12 à partir de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 on obtient après traitement la méthylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 qui, après recristallisation dans un mélange hexane-acétate d'éthyle fond à F = 142-144°C.

A cette base dissoute dans l'acétone, on ajoute un équivalent d'acide oxalique dissous dans l'acétone. L'oxalate formé est filtré et recristallisé dans un mélange acétone-éthanol. F = 163-165°C.

Analyse centésimale C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> M = 341,35.

	C %	H %	N %
Calculé	63,33	5,61	12,31
Trouvé	63,40	5,55	12,38

Exemple 14.

Benzylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

35 Un mélange de 8 g (20 m.moles) de iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 4,3 g (40 m.moles) de benzylamine et de 50 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile est porté à reflux, sous azote, jusqu'à cessation du dégagement de méthanethiol (environ 7 h). Après refroidissement le milieu réactionnel est dilué à l'éther. L'iodhy-

durate de benzylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 précipite. Il est filtré et mis en suspension dans l'eau. Le mélange est alcalinisé par une solution de soude et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé et le résidu dissous dans de l'éthanol. A cette solution on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'une solution 10 N d'acide chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient le chlorhydrate de benzylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 qui est purifié par recristallisation dans l'éthanol. Rdt : 4,9 g (67 %), F = 206-208°C.

10 Analyse centésimale C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub> M = 363,88

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	72,61	6,10	9,74	11,55
Trouvé	72,39	6,17	9,80	11,60

En opérant selon les conditions de l'exemple 14 on prépare les produits décrits dans les exemples 15 à 46.

Exemple 15.

(Chloro-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la chloro-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 181-183°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> M = 398,33.

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,34	5,31	17,80	10,55
Trouvé	66,30	5,38	17,78	10,55

Exemple 16.

Benzylamino-2 chloro-7 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de chloro-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 169-170°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> M = 398,33

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	66,34	5,31	17,80	10,55
Trouvé	66,30	5,48	17,67	10,49

Exemple 17.

Benzylamino-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de

(méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3  
F = 177-178°C (isopropanol).

Analyse centésimale C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub> M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
5 Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	72,94	6,49	9,46	11,06

Exemple 18.

Benzylamino-2 (méthoxy-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

10 Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de (méthoxy-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.  
F = 120-122°C (acétone).

Analyse centésimale C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O M = 393,90

	C %	H %	Cl %	N %
15 Calculé	70,13	6,14	9,00	10,67
Trouvé	70,16	6,06	9,05	10,66

Exemple 19.

Furfurylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, hémioxalate

20 Obtenu par condensation de la furfurylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 220-222°C (éthanol-diméthylformamide).

Analyse centésimale C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> M = 362,39

	C %	H %	N %
25 Calculé	69,60	5,56	11,59
Trouvé	69,30	5,99	11,44

Exemple 20.

Benzylamino-2 (chloro-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

30 Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de (chloro-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.  
F = 164-166°C (acétone-éthanol)

Analyse centésimale C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> M = 398,33

	C %	H %	Cl %	N %
35 Calculé	66,34	5,31	17,80	10,55
Trouvé	66,22	5,53	17,66	10,49

Exemple 21.

(Chloro-4 benzylamino)-2 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate.

— Obtenu par condensation de la chloro-4 benzylamine et de l'iodhydrate de (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 202-203°C (isopropanol-éther diisopropylique).

Analyse centésimale C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> M = 412,34

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	67,00	5,62	17,20	10,19
Trouvé	66,96	5,59	17,26	10,19

Exemple 22.

(Méthyl-3 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate.

Obtenu par condensation de la méthyl-3 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

F = 145-146°C (acétone-isopropanol).

Analyse centésimale C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub> M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	72,99	6,45	9,48	11,06

Exemple 23.

(Méthoxy-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la méthoxy-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 202-204°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O M = 393,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	70,13	6,14	9,00	10,67
Trouvé	70,16	6,06	9,04	10,59

Exemple 24.

(Méthyl-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la méthyl-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, F = 176-178°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub> M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	73,16	6,10	9,50	11,30

Exemple 25.

Benzylamino-2 méthyl-7 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3,

chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de méthyl-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.  
F = 153-155°C (acétone-isopropanol).

5 Analyse centésimale  $C_{23}H_{24}ClN_3$  M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	73,10	6,20	9,41	11,22

Exemple 26.

10 (Méthyl-2 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la méthyl-2 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 131-133°C (acétone-éther diisopropylique).

15 Analyse centésimale  $C_{23}H_{24}ClN_3$  M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	73,10	6,16	9,39	11,26

Exemple 27.

20 Benzylamino-2 (méthyl-3 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de (méthyl-3 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.  
F = 159-161°C (acétone-éthanol).

25 Analyse centésimale  $C_{23}H_{24}ClN_3$  M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,98	11,12
Trouvé	73,05	6,45	9,40	11,06

Exemple 28.

30 Benzylamino-2 (méthyl-2 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de (méthyl-2 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.  
F = 163-164°C (isopropanol-éther diisopropylique)

35 Analyse centésimale  $C_{23}H_{24}ClN_3$  M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	72,90	6,60	9,40	11,08

Exemple 29.

(Diméthyl-2,3 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la diméthyl-2,3 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

5 F = 207-209°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub> M = 391,92

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,55	6,69	9,05	10,72
Trouvé	73,60	6,69	9,06	10,69

10 Exemple 30.

(Diméthyl-2,6 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la diméthyl-2,6 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

15 F = 165-169°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub> M = 391,92

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,55	6,69	9,05	10,72
Trouvé	73,44	6,88	9,04	10,69

20 Exemple 31.

Benzylamino-2 chloro-7 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de chloro-7 (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 184-186°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> M = 412,35

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	67,00	5,62	17,20	10,19
Trouvé	67,06	5,88	16,89	10,23

30 Exemple 32.

Benzylamino-2 méthyl-7 (méthyl-4 phényl)-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la benzylamine et de l'iodhydrate de méthyl-7 (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

35 F = 204-205°C (isopropanol-éther diisopropylique)

Analyse centésimale C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub> M = 391,92

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,55	6,69	9,05	10,72
Trouvé	73,77	6,70	8,98	10,63

Exemple 33.

Phényl-5 (pyridyl-2 méthylamino)-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de l'aminométhyl-2 pyridine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.  
F = 253-255°C (éthanol-diméthylformamide).

Analyse centésimale C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> M = 401,33

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,85	5,53	17,67	13,96
10 Trouvé	62,86	5,66	17,56	13,96

Exemple 34.

Phényl-5 (pyridyl-3 méthylamino)-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate.

Obtenu par condensation de l'aminométhyl-3 pyridine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 210-212°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> M = 401,33

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,85	5,53	17,67	13,96
20 Trouvé	62,90	5,55	17,62	14,03

Exemple 35.

Phényl-5 (pyridyl-4 méthylamino)-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de l'aminométhyl-4 pyridine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 251-253°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> M = 401,33

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,85	5,53	17,67	13,96
30 Trouvé	62,89	5,60	17,63	13,98

Exemple 36.

(Nitro-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, oxalate

Obtenu par condensation de la nitro-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 160-162°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> M = 462,45

	C %	H %	N %
Calculé	62,33	4,80	12,09

16

	C %	H %	N %
Trouvé	62,38	4,86	12,13

Exemple 37.

5 (Amino-3 chloro-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 maléate

Obtenu par condensation de l'amino-3 chloro-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 166-168°C (acétone-éthanol)

Analyse centésimale C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> M = 492,95

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	63,35	5,11	7,19	11,37
Trouvé	63,21	5,15	7,22	11,23

Exemple 38.

15 (Amino-4 benzylamino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de l'amino-4 benzylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 188-190°C (éthanol-éther).

Exemple 39.

20 Cyclopentylamino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 , chlorhydrate

Obtenu par condensation de la cyclopentylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 181-183°C (acétone-éthanol).

25 Analyse centésimale C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub> M = 341,87

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	70,26	7,07	10,37	12,29
Trouvé	70,08	7,08	10,46	12,36

Exemple 40.

30 /(Diméthylamino-3 propyl) amino/-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de la diméthylamino-3 propylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 185-187°C (acétone-éthanol).

35 Analyse centésimale C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> M = 395,36

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	60,74	7,14	17,93	14,17
Trouvé	60,48	7,47	17,86	14,15

Exemple 41.

Chloro-7 / (diméthylamino-3 propyl)amino/-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dioxalate

Obtenu par condensation de la diméthylamino-3 propylamine et de l'iodhydrate de chloro-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 186-188°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub> M = 536,96

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	53,68	5,44	6,60	10,43
Trouvé	53,26	5,66	6,61	10,37

10 Exemple 42.

/ (Diméthylamino-2 éthyl)amino/-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de la diméthylamino-2 éthylamine et de l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.

15 F = 223-225°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> M = 381,34

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	59,84	6,87	18,60	14,70
Trouvé	59,50	7,35	18,48	14,70

20 Exemple 43.

Phénylaminoo-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Obtenu par condensation de la phényl-2 éthylamine et de l'iodhydrate

de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 164-

25 166°C (acétone-éthanol).

Analyse centésimale C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub> M = 377,90

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	73,10	6,40	9,38	11,12
Trouvé	73,06	6,44	9,40	11,06

30 Exemple 44.

(Méthyl-4 pipérazinyl-1)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate, hydrate

Obtenu par condensation de la N-méthylpipérazine et de l'iodhydrate

de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3. F = 193-

35 194°C (éthanol-éther diisopropyle).

Analyse centésimale C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O M = 410,36

	C %	H %	Cl %	N %	O %
Calculé	58,53	6,63	17,28	13,65	3,90
Trouvé	58,23	6,84	17,23	13,52	4,04

Exemple 45.

/(Ethyl-1 pyrrolidinyl-2) méthylamino/-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, dichlorhydrate

Obtenu par condensation de l'aminométhyl-2 éthyl-1 pyrrolidine et de  
5 l'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-  
1,3. F = 242-245°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> M = 421,40

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,70	7,18	16,83	13,30
Trouvé	62,85	7,13	16,83	13,26

Exemple 46.

/(Hydroxy-2 phényl-2 éthyl)-amino/-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3

Obtenu par condensation de l'amino-2 phényl-1 éthanol et de l'iodhy-  
drate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3.  
F = 174-176°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O M = 357,43

	C %	H %	N %
Calculé	77,28	6,48	11,76
Trouvé	77,36	6,43	11,86

Exemple 47.

(Diméthyl-2,2 hydrazino)-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, chlorhydrate

Un mélange de 25 g (63 m.moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5  
25 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 56,8 g (950 m.moles) de diméthyl  
-1,1 hydrazine et de 300 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide est porté 40 h  
à 60°C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le  
résidu est repris par de l'eau, alcalinisé fortement par de la potas-  
se en pastilles et extrait au chlorure de méthylène. La phase organi-  
30 que est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après élimina-  
tion du solvant on recueille la (diméthyl-2,2 hydrazino)-2 phényl-5  
dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 que l'on transforme en son chlorhy-  
drate selon la technique habituelle. F = 160-162°C (éthanol-acétate  
d'éthyle).

35 Analyse centésimale C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub> M = 316,83

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	64,45	6,68	11,19	17,69
Trouvé	64,55	6,60	11,19	17,60

Exemple 48.

/Phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3)yl-2/ carbamate d'éthyle

A une suspension de 8,3 g (35 m.moles) d'amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 dans un mélange de 50 cm<sup>3</sup> d'eau et de 50 g de glace pilée on ajoute goutte à goutte 1,95 g (18 m.moles) de chloroformate d'éthyle puis un mélange de 50 cm<sup>3</sup> d'eau et de 50 g de glace pilée. On ajoute alors simultanément 1,95 g (18 m.moles) de chloroformate d'éthyle et une solution de 1,5 g (37,5 m.moles) de soude dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau. On laisse revenir à température ambiante et agite encore 1 heure. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché. Il

10 est purifié par recristallisation dans l'éthanol. F = 209-211°C.

Rdt : 4,9 g (39 %). I.R. :  $\bar{\nu}$  (C = O) = 1680 cm<sup>-1</sup>.

Analyse centésimale C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M = 309,35.

	C %	H %	N %
Calculé	69,88	6,19	13,58
15 Trouvé	69,98	5,96	13,54

Exemple 49./Phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3)yl-2/cyanamide

Une solution de 25,4 g (120 m.moles) d'(amino-2 phényl)-2 phényl-2 éthylamine dans 120 cm<sup>3</sup> d'éthanol est ajoutée goutte à goutte à une 20 solution de 17,5 g (120 m.moles) de cyanodithiocimidocarbonate de diméthyle dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On continue l'agitation 1 h à température ambiante et laisse une nuit au repos. Le précipité est filtré, lavé avec un peu d'éthanol et séché. Il est mis en solution dans 200 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide. La solution est portée à reflux 25 pendant 30 heures puis évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par recristallisation dans un mélange méthanol-N,N-diméthylformamide. La /phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3)yl-2/ cyanamide fond à F = 261-263°C. Rdt : 14,8 g (47 %).

I.R. :  $\bar{\nu}$  (C ≡ N) = 2160 cm<sup>-1</sup>.

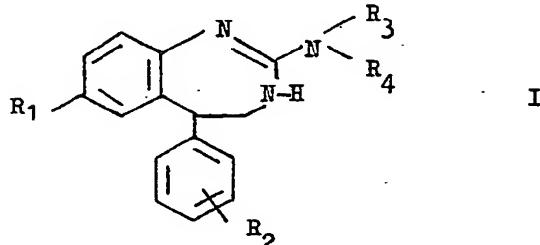
30 Analyse centésimale C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> M = 262,30

	C %	H %	N %
Calculé	73,26	5,38	21,36
Trouvé	73,32	5,25	21,44

REVENDICATIONS

1. Amino-2 phényl-5 benzodiazépines-1,3 caractérisées par la formule I

5



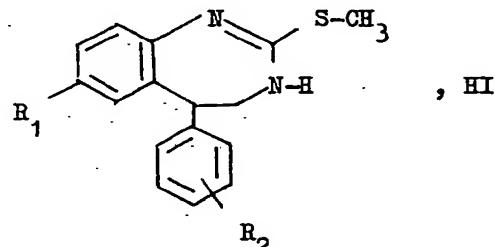
10 dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle ou alcoxy, R<sub>2</sub> pouvant occuper l'une quelconque des positions possibles sur le noyau aromatique ; R<sub>3</sub> est l'hydrogène ou un radical alcoyle et alors R<sub>4</sub> est l'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, arylalcoyle, hétéroarylalcoyle, dialcoylaminoéthyle, dialcoylaminopropyle, (éthyl-1 pyrrolidino-2) méthyle, dialcoylamino, alcoxycarbonyle ou cyano, ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment avec l'atome d'azote adjacent un hétérocycle ayant de 5 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupe alcoyle ; et leurs sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables. Lorsque R<sub>4</sub> est le groupe cyano, R<sub>3</sub> ne peut être que l'hydrogène.

15 2. Amino-2 phényl-5 benzodiazépines-1,3 selon la revendication 1 caractérisées en ce que R<sub>4</sub> est un groupe alcoxycarbonyle.

20 3. Amino-2 phényl-5 benzodiazépines-1,3 selon la revendication 1 caractérisées en ce que R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont l'hydrogène.

25 4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 à l'exclusion de ceux pour lesquels R<sub>4</sub> représente un groupe alcoxycarbonyle ou cyano caractérisé en ce que l'on condense une benzodiazépine de formule

30

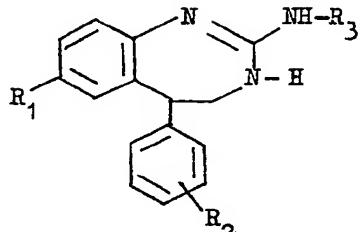


35 avec une amine R<sub>3</sub>-NH-R<sub>4</sub>, les substituants R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> ayant les significations données précédemment.

40 5. Procédé de préparation des composés selon la revendication

1, dans la formule I desquels  $R_4$  est exclusivement le groupe alcoxy-carbonyle caractérisé en ce que l'on traite une amino-2 benzodiazépine-1,3 de formule

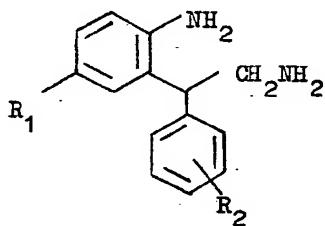
5



10 par un chloroformiate d'alcoyle.

6. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans la formule I desquels  $R_4$  est exclusivement le groupe cyano et  $R_3$  est l'hydrogène caractérisé en ce que l'on condense une diamine de formule

15



20

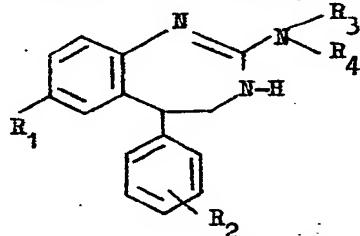
avec le dérivé de formule  $N = C - N = C \begin{cases} S - CH_3 \\ S - CH_3 \end{cases}$

et cyclisation de l'intermédiaire obtenu par chauffage dans un solvant de haut point d'ébullition.

25

7. Médicaments contenant comme principe actif une amino-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 caractérisée par la formule

30



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont l'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alcoyle ou alcoxy,  $R_2$  pouvant occuper l'une quelconque des positions possibles sur le noyau aromatique ;  $R_3$  est l'hydrogène ou un radical alcoyle et alors  $R_4$  est l'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, arylalcoyle, hétéroarylalcoyle, dialcoylaminoéthyle, dialcoylaminopropyle, (éthyl-1 pyrrolidino-2) méthyle, dialcoylamino, alcoxy-carbonyle ou cyano, ou bien  $R_3$  et  $R_4$  forment avec l'atome d'azote

adjacent un hétérocycle ayant de 5 à 7 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupe alcoyle ; et leurs sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

5

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**